

Synthetische Anthracyclinone, XXI¹⁾

Synthese des 3-Desmethoxyaranciamycinons

Karsten Krohn* und Erwin Broser

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 4. Mai 1982

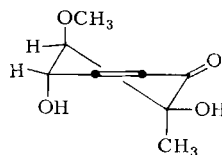
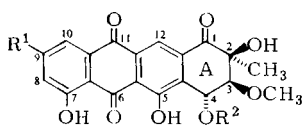
Die intramolekulare Wittig-Reaktion des Ylids **8b** führt zum Dihydronaphthacen **9b**, das durch *cis*-Hydroxylierung und Pyridiniumchlorochromat-Oxidation zum Ketol **16** umgewandelt werden kann. Eine Hydroxygruppe an C-4 kann entweder durch Bromierung – gefolgt von Behandlung mit verdünntem Alkali – oder durch direkte basenkatalysierte Hydroxylierung eingeführt werden und liefert mit hoher Stereoselektivität das 2,4-*cis*-Diol **18**. Die Reaktion der Bromierungsprodukte **17a/17b** mit Silber-trifluormethansulfonat ergibt hauptsächlich das epimere 2,4-*trans*-Diol **19** (3-Desmethoxyaranciamycinon) neben geringeren Mengen **18** und dem Eliminierungsprodukt **20**.

Synthetic Anthracyclines, XXI¹⁾. – Synthesis of 3-Desmethoxyaranciamycinone

The intramolecular Wittig reaction of the ylide **8b** leads to the dihydronaphthacene **9b** which can be transformed into the ketol **16** by *cis*-hydroxylation and pyridinium chlorochromate oxidation. A hydroxy group at C-4 can be introduced either by bromination followed by treatment with diluted alkali or by direct base catalysed hydroxylation leading to the 2,4-*cis*-diol **18** with high stereoselectivity. The reaction of the bromination products **17a/17b** with silver trifluoromethanesulfonate predominately yields the epimeric 2,4-*trans*-diol **19** (3-desmethoxyaranciamycinone) besides minor amounts of **18** and the elimination product **20**.

Das Anthracyclin-Antibiotikum Aranciamycin (**1a**) wurde erstmals von Zähler²⁾ und Mitarbeitern aus dem Kulturmedium von *Streptomyces echinatus* isoliert. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Keller-Schierlein²⁾ konnten 1970 die wichtigsten Strukturmerkmale einschließlich der Zuckerkomponente 2-*O*-Methyl-L-rhamnose³⁾ mitgeteilt werden. Offen blieb zunächst die Konfiguration des hochsubstituierten hydroaromatischen Ringes A mit nur zwei direkt gebundenen Protonen, was ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen erschwerte. Erst kürzlich konnte die absolute Konfiguration gemäß der Formel **1a** durch Röntgenstrukturanalyse und CD-Messungen von Sheldrick und Zeeck⁴⁾ aufgeklärt werden.

Im Vergleich zu den schon länger bekannten Rhodomycinonen⁵⁾ oder dem Daunomycinon⁶⁾ weist **1b** eine Reihe von Besonderheiten auf. Aranciamycinon (**1b**) und die analoge 9-Methoxy-Verbindung Steffimycinon⁷⁾ (**2**) sind die einzigen bekannten Anthracyclinone mit einer Ketogruppe an C-1 und Methoxygruppe an C-3⁸⁾. Ungewöhnlich ist auch die *trans*-Anordnung der Hydroxygruppen an C-2 und C-4 sowie die im Kristall und auch in Lösung aufgefundene Konformation mit axialer Methylgruppe (Formel **I**)⁴⁾.



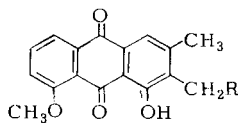
	R ¹	R ²
1a	H	
b	H	H
2	OCH ₃	H

Auch die von Zähler et al.²⁾ sowie von Ogilvie und Kersten⁹⁾ untersuchten biologischen Aktivitäten sind bemerkenswert. Nicht nur das Glycosid **1a** sondern auch das Aglycon hemmt das Wachstum insbesondere von gram-positiven Bakterien. Es wurde nachgewiesen, daß sowohl die Protein- als auch die RNA-Synthese gehemmt wird⁹⁾.

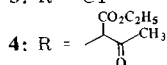
Wir berichten jetzt erstmals über die Synthese von 1-Oxoanthracyclinen, wobei das 3-Desmethoxyaranciamycinon (**19**) und die an C-4 epimere Verbindung **18** die ersten Syntheseeziele darstellten.

Synthese offenkettiger Vorstufen

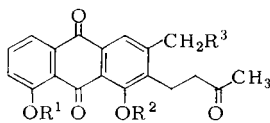
Das synthetische Problem liegt in der regioselektiven Verknüpfung des 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinons mit dem hochsubstituierten hydroaromatischen Ring A. In einer vorangegangenen Mitteilung hatten wir die Grundgedanken unseres Synthesekonzepts und auch die Herstellung des chlormethylierten Chrysophanoethers **3** aus Juglon ausführlich beschrieben¹⁰⁾. Nach diesem flexiblen Verfahren lassen sich durch Variation des Nucleophils bei der Alkylierung mit demselben Baustein **3** Anthrachinone mit verschiedenen Seitenketten herstellen. Zur Synthese der Anthracyclinone mit Methylseitenkette wurde das „Benzylchlorid“ **3** jetzt nicht mit 3-Oxovalerianester¹⁰⁾ sondern mit Acetessigester zum Ketoester **4** (95%) umgesetzt. Nach Verseifung und Decarboxylierung von **4** erhielt man das Keton **5a** in 96proz. Ausbeute. Es erwies sich später als zweckmäßig, den als Schutzgruppe eingeführten Methylether bereits auf dieser Stufe durch Behandlung mit Aluminiumchlorid zum Bisphenol **5b** zu spalten.



3: R = Cl



4: R =



5a-6b

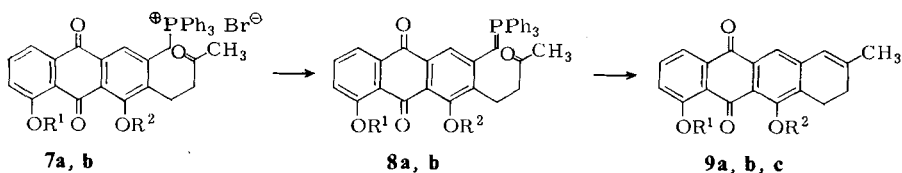
	R ¹	R ²	R ³
5a	CH ₃	H	H
b	H	H	H
c	CH ₃	Piv	H
d	Piv	Piv	H
6a	CH ₃	Piv	Br
b	Piv	Piv	Br

Piv = COC(CH₃)₃

Die nächste synthetische Aufgabe war die selektive Funktionalisierung der Methylgruppe. Dazu mußte die benzylständige Methylengruppe in *o*-Stellung zur Phenolgruppe sterisch abgeschirmt werden. Das gelang durch Überführung von **5a** und **5b** in die entsprechenden Pivaloate **5c** und **5d**. Diese Methode hatte sich schon bei der Bromierung analoger Verbindungen¹⁰⁾ gut bewährt. Wir fanden jetzt, daß die Carbonylgruppe bei der lichtinduzierten Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid nicht durch Acetalisierung geschützt zu werden brauchte. Dadurch wurde die Synthese um zwei Stufen verkürzt und man erhielt direkt die Bromide **6a** und **6b** in 79 bis 84proz. Ausbeute.

Cyclisierungsversuche

Mit den Bromiden **6a** und **6b** standen zwei Vorstufen für Cyclisierungsversuche zur Verfügung. Das Monopivaloat **6a** wurde zunächst in Analogie zum beschriebenen Verfahren¹⁰⁾ mit aktiviertem Magnesium zum tetracyclischen Carbinol **10** umgesetzt (42%). Der tertiäre Alkohol **10** ließ sich mit Aluminiumchlorid unter gleichzeitiger Spaltung des Methylethers zum angestrebten Olefin **9c** dehydratisieren^{10,11)}. Parallel zu diesen Untersuchungen wurde jedoch nach noch direkteren Wegen zu den Olefinen **9a** – **c** gesucht. Es sollte geprüft werden, ob sich die aus **6a** und **6b** leicht herstellbaren Phosphoniumbromide **7a** und **7b** nach Wittig zu **9a** und **9b** cyclisieren lassen. Als Nebenreaktion war außer der Addition der nucleophilen Ylide **8a** oder **8b** an die Carbonylgruppen des Chinons eine in stark basischem Medium leicht eintretende Aromatisierung¹²⁾ der Dihydronaphthacenchinone **9a** oder **9b** zu befürchten. Zur Vermeidung der Aromatisierung schien eine milde Phasentransfer-Methode zur Deprotonierung von Phosphoniumsalzen mit Kaliumcarbonat¹³⁾ Aussichten zu bieten.



a: $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{Piv}$

b: $R^1 = R^2 = \text{Piv}$

c: $R^1 = R^2 = \text{H}$

$\text{Piv} = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$

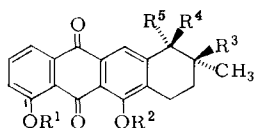
Das Phosphoniumbromid **7a** wurde durch Kochen von **6a** mit Triphenylphosphan in trockenem Tetrahydrofuran erzeugt und ohne Isolierung mit Kaliumcarbonat und [18]Krone-6 behandelt. Die Bildung des Ylids **8a** zeigte sich durch sofortige Blaufärbung der Reaktionslösung an. Das resonanzstabilisierte Ylid **8a** war jedoch so wenig reaktiv, daß die intramolekulare Olefinierung erst nach fünfstündigem Kochen beendet war. Nach diesem einfachen Eintopfverfahren, das auch leicht auf größere Maßstäbe übertragen werden kann, erhielt man neben **9a** analog auch **9b** in etwa 70proz. Ausbeute ausgehend von den Bromiden **6a** und **6b**. Offenbar reagieren stabilisierte Ylide unter diesen Bedingungen nur in untergeordnetem Maße mit den Chinongruppen des Anthrachinons und die Wittig-Reaktion bietet deshalb auch in der Anthracyclin-Chemie hervorragende Möglichkeiten.

Einführung der funktionellen Gruppen in den Ring A

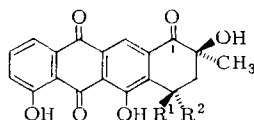
Durch die Anwendung der Wittig-Reaktion stand genug Material für eine Serie von Untersuchungen zur Einführung von funktionellen Gruppen in den Ring A zur Verfügung. Die Epoxidierung von **9b** mit *m*-Chlorperbenzoesäure lieferte glatt das Epoxid **11a**. Es war von Interesse, die Stereochemie der Ringöffnung von **11a** zu untersuchen, da in der Citromycin-Serie (mit periständiger Phenolgruppe) die Öffnung zu einem *cis*-Diol mit 0.1 N NaOH beobachtet wurde¹⁾. Erwartungsgemäß ließ sich das Epoxid **11a** unter diesen milden Bedingungen auch bei längeren Reaktionszeiten nicht öffnen und lediglich die Verseifung zu **11b** wurde beobachtet. Damit war gezeigt, daß zur raschen Öffnung benzylständiger Epoxide in schwach basischem Medium die Anwesenheit der periständigen Phenolgruppe notwendig ist. Die Umsetzung von **11b** mit Natriumacetat in Eisessig lieferte dagegen das Monoacetat **12a** des *trans*-Diols **12b**.

Von besonderer Bedeutung für die weitere Synthese war die *cis*-Hydroxylierung von **9c** mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat. Neben geringen Mengen (3–6%) des aromatischen Naphthacenchinons **14** wurde das *cis*-Diol **13a** (etwa 40%) und in ähnlichen Mengen das Ketol **16** isoliert. Das schwerlösliche polare *cis*-Diol **13a** ließ sich durch Überführung in das leichter lösliche unpolare Acetonid **13b** charakterisieren. Mit dem *trans*-Diol **12b** ließ sich unter den gleichen Bedingungen keine Bildung eines Isopropylidenethers nachweisen.

Um die Trennung der Produkte **13a**, **14** und **16** zu umgehen, wurde das Gemisch mit Pyridinium-chlorochromat (PCC) in Dichlormethan behandelt. Die Ausbeute an dem



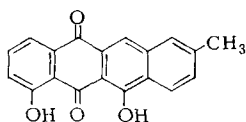
10-13b



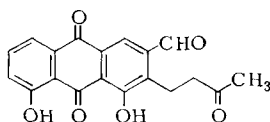
16-19

	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵
10	CH₃	H	OH	H	H
11a	Piv	Piv	—O—	H	
11b	H	H	—O—	H	
12a	H	H	OH	H	OAc
12b	H	H	OH	H	OH
13a	H	H	OH	OH	H
13b	H	H	—O—C(CH₃)₂—O—	H	

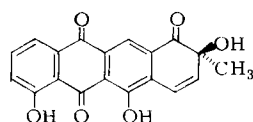
	R¹	R²
16	H	H
17a/17b	H/Br	H/Br
18	OH	H
19	H	OH



14



15



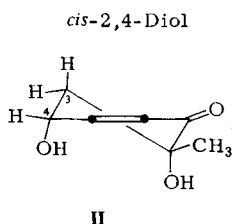
20

erwünschten Ketol **16** wurde jedoch durch die Bildung des offenkettigen Ketoaldehyds **15** herabgesetzt, der bei der Oxidation des *cis*-Diols **13a** unter C–C-Spaltung als Nebenprodukt entstanden war.

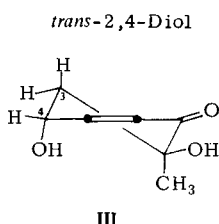
Nach Pufferung des Reaktionsmediums mit Natriumhydrogencarbonat ließ sich die Bildung von **15** vermeiden und das gesuchte Ketol **16** wurde neben 7% **14** in 73proz. Ausbeute isoliert.

Zur Einführung einer Hydroxygruppe an C-4 wurde zunächst der Weg über die licht-induzierte Bromierung von **16** zu einem Gemisch äußerst labiler Bromide **17a/17b** beschritten. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts konnte durch Integration im Bereich der Phenolprotonen auf ein Isomerenverhältnis von etwa 3:1 geschlossen werden. In zahlreichen ähnlichen Fällen mit *Ethyl*seitenkette und ohne Ketogruppe im Ring A wurde beim Austausch des Broms mit verdünnter Natronlauge ausschließlich die Bildung von *cis*-Diolen beobachtet^(10,14). Die Bromide **17a/17b** mit einem sp^2 -hybridisierten C-Atom an C-1 und *Methyl*seitenkette lieferten unter diesen Bedingungen ein Gemisch zweier polarer Diole im Verhältnis von etwa 10:1. Nur das Hauptprodukt bildete mit Phenylboronsäure einen labilen, chromatographisch unpolaren cyclischen Komplex; ersterem muß deshalb die Konstitution des *cis*-Diols **18** zukommen. Nach Betrachtungen an Molekülmodellen überrascht dieses Ergebnis nicht, da die Methylgruppe in jeder möglichen Konformation eine Seite des Moleküls bevorzugt gegen den Angriff des Hydroxid-Anions abschirmt (zu Vorstellungen über den Mechanismus als Eliminierungs-Additionsreaktion siehe Lit.^(10,15)).

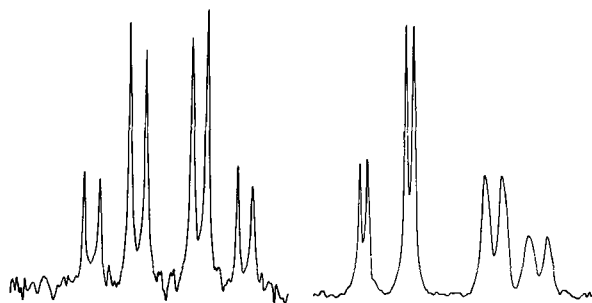
AB-TEIL des ABX-Spinsystems der Protonen in Position 3 und 4
($^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , 400 MHz)



$$J_{3a,4} = J_{3c,4} = 4.8 \text{ Hz}$$

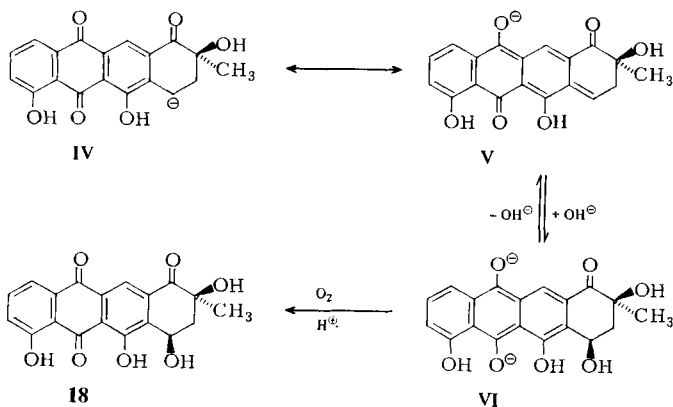


$$J_{3a,4} = 5.7, \quad J_{3e,4} = 2.3 \text{ Hz}$$



Zu einem interessanten Ergebnis führte die Konformationsanalyse der epimeren Diole **18** und **19** durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Die Abbildung zeigt jeweils den Ausschnitt des AB-Teils des ABX-Signals für die Protonen an C-3 und C-4. Da in keinem der Spektren eine Kopplung für *trans*-diaxiale Protonen beobachtet wurde, muß das 2,4-*cis*-Diol **18** bevorzugt in einer Konformation mit äquatorialer Methylgruppe (**II**) und das 2,4-*trans*-Diol **19** in einer Konformation mit axialer Methylgruppe (**III**) vorliegen. Für den Naturstoff **1b** (2,4-*trans*-Diol mit axialer Methoxygruppe an C-3 gemäß Formel **I**) wurde ebenfalls für 3- H_c und 4-H eine Kopplungskonstante von 2.3 Hz ermittelt⁴⁾.

Frühere Untersuchungen an Methoxycarbonyl-substituierten Anthracyclinonen wie ϵ -Rhodomycinon¹⁵⁾ und 4-Desoxy- ϵ_1 -rhodomycinon¹⁶⁾ regten jedoch zu Untersuchungen über eine direkte basenkatalysierte Hydroxylierung auch bei 1-Oxoanthracyclinonen an. Nach unseren Vorstellungen¹⁶⁾ ist die leichte Deprotonierbarkeit einer der Benzylstellungen eine Voraussetzung für die direkte basenkatalysierte Hydroxylierung, die bisher auch bei Verbindungen ohne aktivierende Methoxycarbonylgruppe in Benzylstellung fehlgeschlagen ist. Nach diesen Modellvorstellungen sollte **16** mit Basen leicht zu **IV** deprotonierbar sein. **IV** kann als Michael-Acceptor fungieren, wie deutlicher an der mesomeren Form **V** zu erkennen ist. Die (reversible) Addition von Hydroxid-Ionen führt zum Addukt **VI**, das durch Luftoxidation zum isolierbaren Diol **18** stabilisiert wird. Daß bei der direkten basenkatalysierten Hydroxylierung ein *ionischer* Mechanismus abläuft, wurde durch die alternative Addition anderer Nucleophile wie Methoxid-Anionen gestützt¹⁶⁾.



Zu unserer Überraschung trat die Reaktion bei der Behandlung von **16** mit Triton B (in der Hydroxid-Form) in Pyridin so rasch ein, daß zur Vermeidung von teilweiser Zersetzung unter Eiskühlung gearbeitet werden mußte. Die Ausbeuten an 2,4-*cis*-Diol **18** lagen mit 61 – 67% in ähnlicher Größenordnung wie beim stufenweisen Weg über die Bromide **17a/17b**. Die Stereoselektivität der direkten Hydroxylierung war jedoch noch höher und das *trans*-Diol **19** wurde in maximal 3proz. Ausbeute isoliert.

Um das Verhältnis der epimeren Diole durch einen Wechsel im Mechanismus der Austauschreaktion zu ändern, wurden die Bromide **17a/17b** erst mit Silber-trifluormethansulfonat (Silbertriflat) in Dimethylsulfoxid behandelt und anschließend mit ver-

dünnter Natronlauge verseift. Unter diesen Bedingungen war das polare *trans*-Diol **19** das Hauptprodukt (37%) neben 19% *cis*-Diol **18**. Daneben bildete sich ein orangefarbener dritter Stoff (27%), dem nach den spektroskopischen Daten die Konstitution des Olefins **20** zukommt. Bei höherer Reaktionstemperatur (60°C) stabilisierte sich das durch Silber-Ionen induzierte benzyliche Carbenium-Ion vermehrt zum Olefin **20** (60%). Das Produktverhältnis ließ sich auch durch Verwendung von Silbersalzen mit unterschiedlich nucleophilen Gegen-Ionen beeinflussen. Mit Silber-trifluoacetat (in Gegenwart von Trifluoressigsäure) wurde keine Eliminierung beobachtet, und es wurden **18** und **19** in 32- bzw. 37proz. Ausbeute isoliert. Bei Verwendung von Silberfluorid erhielt man dagegen fast ausschließlich das Olefin **20** (64%). Damit war auch dieses gut zugänglich geworden, was die Chance bietet, durch Einführung von Substituenten an C-3 zum Naturstoff **1b** zu gelangen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Schmelzpunktsgerät 510. – UV-Spektren (in Methanol): Beckman-Spektralphotometer UV 5230. – IR-Spektren (als KBr-Preßlinge): Perkin-Elmer-Gerät 157 G. – ¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker HFX 90, WH 270 und WH 400. – Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH 7 (70 eV). – Schichtchromatographie: 1 mm Kieselgel 60 (Schleicher & Schüll). Die charakteristischen Carbonylbanden in den IR-Spektren der substituierten Anthrachinone erschienen für chelierte Chinone zwischen 1620–1630 cm⁻¹ und für nicht chelierte zwischen 1660–1675 cm⁻¹.

2-[(9,10-Dihydro-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-2-anthryl)methyl]-3-oxobuttersäure-ethylester (**4**): Vorschrift für eine analoge Reaktion siehe Lit.¹⁰⁾. 3.17 g (10.0 mmol) **3** wurden mit 3.60 g (30.0 mmol) Acetessigester umgesetzt. Ausb. 3.94 g (95%), Schmp. 131°C. – IR: 1736 (Ester), 1713 (C=O), 1664 (Chinon), 1623 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.53), 260 (4.40), 282 Schulter, 418 nm (4.03). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.16 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₂CH₃), 2.24 (s; 3H, CH₃), 2.45 (s; 3H, COCH₃), 3.28 (d, J = 7 Hz; 2H, Benzyl-H), 4.01 (s; 3H, OCH₃), 4.11 (q; 2H, CH₂CH₃), 4.14 (t; 1H, =CHCH₂), 7.30 (dd, 1H, 7-H), 7.53 (s; 1H, 4-H), 7.69 (t; 1H, 6-H), 7.91 (dd; 1H, 5-H), 13.42 (s; 1H, OH).

C₂₃H₂₂O₇ (410.4) Ber. C 67.31 H 5.40 Gef. C 67.21 H 5.45

1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (**5a**): Vorschrift für eine analoge Reaktion siehe Lit.¹⁰⁾. 6.22 g (15.0 mmol) Ketoester **4** wurden mit 300 ml 1 N NaOH verseift, und die Carbonsäure wurde bei 160°C (20 min) decarboxyliert. Ausb. 4.87 g (96%); Schmp. 192°C. – IR: 1708 (C=O), 1670 (Chinon), 1630 (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 211 (4.50), 259 (4.40), 283 Schulter, 419 nm (4.02). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 2.20 (s; 3H, CH₃), 2.45 (s; 3H, COCH₃), 2.5–2.8 und 2.9–3.2 (je m, je 2H, 2 CH₂), 4.08 (s; 3H, OCH₃), 7.34 (dd; 1H, 7-H), 7.56 (s; 1H, 4-H), 7.71 (t; 1H, 6-H), 7.93 (dd; 1H, 5-H), 13.34 (s; 1H, OH).

C₂₀H₁₈O₅ (338.4) Ber. C 71.00 H 5.36 Gef. C 70.99 H 5.40

1,8-Dihydroxy-3-methyl-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (**5b**): Eine Lösung von 4.00 g (11.8 mmol) **5a** in 200 ml Dichlormethan wurde portionsweise mit 3.96 g (30.0 mmol) Aluminiumchlorid versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt (DC-Kontrolle). Man hydrolysierte mit 20 ml 6 N HCl, rührte 30 min und trennte die Phasen. Die wäßrige Phase wurde zur Zerstörung von Aluminium-Komplexen mit 5 N NaOH alkalisch gemacht, nach 10 min erneut angesäuert und mit 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand aus wenig Ether kristallisiert. Ausb. 3.14 g (87%); Schmp.

195°C. – IR: 1709 (C=O), 1670 (Chinon), 1624 (Chinon, cheliert), 1593 cm⁻¹ (Aromat). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 206 (4.29), 228 (4.53), 259 (4.42), 290 (4.02), 432 nm (4.09). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 2.21 (s; 3 H, CH₃), 2.45 (s; 3 H, COCH₃), 2.60–3.01 (m; 4 H, 2 CH₂), 7.24 (dd; 1 H, 7-H), 7.57 (s; 1 H, 4-H), 7.63 (t; 1 H, 6-H), 7.75 (dd; 1 H, 5-H), 12.03 (s; 1 H, 8-OH), 12.38 (s; 1 H, 1-OH).

C₁₉H₁₆O₅ (324.3) Ber. C 70.36 H 4.97 Gef. C 70.60 H 4.87

1-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-8-hydroxy-3-methyl-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (Monopivaloat) (5c): Eine Lösung von 3.22 g (10.0 mmol) **5a** in 30 ml trockenem Pyridin wurde mit 2.69 g (20.0 mmol) Pivaloylchlorid und 1.22 g (10.0 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt. Nach 24 h wurde auf 100 ml Eis/Wasser gegossen und der Niederschlag nach 3 h bei 0°C abgesaugt. Ausb. 4.03 g (96%); Schmp. 151°C (Ether). IR: 1745 (Ester), 1721 (C=O), 1678 und 1666 cm⁻¹ (Chinon). – UV: Siehe **6a**. – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.46 (s; 9 H, C(CH₃)₃), 2.14 (s; 3 H, CH₃), 2.44 (s; 3 H, COCH₃), 2.5–3.2 (m; 4 H, 2 CH₂), 3.94 (s; 3 H, OCH₃), 7.27 (dd, 1 H, 7-H), 7.61 (t; 1 H, 6-H), 7.84 (dd; 1 H, 5-H), 7.93 (s; 1 H, 4-H).

C₂₅H₂₆O₆ (422.5) Ber. C 71.07 H 6.20 Gef. C 70.97 H 6.10

1,8-Bis(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-3-methyl-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (Dipivaloat) (5d): Analog zur Umsetzung von **5a** wurden 3.10 g (10.0 mmol) **5b** mit 5.08 g (40.0 mmol) Pivaloylchlorid und 2.44 g (20.0 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt. Ausb. 4.66 g (95%); Schmp. 181°C. – IR: 1755 (Ester), 1673 (Chinon), 1590 cm⁻¹ (Aromat). – UV: Siehe **6b**. – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.45 [s; 18 H, 2 C(CH₃)₃], 2.16 (s; 3 H, CH₃), 2.47 (s; 3 H, COCH₃), 2.56–3.18 (m; 4 H, 2 CH₂), 7.30 (dd; 1 H, 7-H), 7.84 (t; 1 H, 6-H), 8.00 (s; 1 H, 4-H), 8.18 (dd; 1 H, 5-H).

C₂₉H₃₂O₇ (492.6) Ber. C 70.71 H 6.55 Gef. C 70.70 H 6.63

3-Brommethyl-1-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-8-methoxy-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (6a): 2.12 g (5.00 mmol) **5c** wurden analog einer bekannten Vorschrift¹⁰⁾ mit 1.07 g (6.00 mmol) *N*-Bromsuccinimid bromiert. Ausb. 1.98 g (79%); Schmp. 169°C (Ether). – IR: 1743 (Ester), 1708 (C=O), 1674 (Chinon), 1583 cm⁻¹ (Aromat). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 221 (4.51), 262 (4.55), 377 nm (3.78). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.47 (s; 9 H, C(CH₃)₃), 2.15 (s; 3 H, COCH₃), 2.7 bis 3.2 (m; 4 H, 2 CH₂), 3.95 (s; 3 H, OCH₃), 4.62 (s; 2 H, CH₂Br), 7.28 (dd; 1 H, 7-H), 7.63 (t; 1 H, 6-H), 7.83 (dd; 1 H, 5-H), 8.10 (s; 1 H, 4-H).

C₂₅H₂₅BrO₆ (501.3) Ber. C 59.89 H 5.03 Gef. C 59.74 H 4.87

3-Brommethyl-1,8-bis(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (6b): Analog einer bekannten Vorschrift¹⁰⁾ wurden 2.20 g (4.50 mmol) **5d** mit 0.97 g (5.40 mmol) *N*-Bromsuccinimid bromiert. Ausb. 2.17 g (84%); Schmp. 178°C. – IR: 1757 und 1744 (Ester), 1703 (C=O), 1677 (Chinon), 1592 cm⁻¹ (Aromat). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 215 (4.47), 2.60 (4.62), 340 nm (3.85). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.47 (s; 18 H, 2 C(CH₃)₃), 2.18 (s; 3 H, COCH₃), 2.67–3.05 (m; 4 H, 2 CH₂), 4.63 (s; 2 H, CH₂Br), 7.29 (dd; 1 H, 7-H), 7.72 (t; 1 H, 6-H), 8.18 (s; 1 H, 4-H), 8.20 (dd; 1 H, 5-H).

C₂₉H₃₁BrO₇ (571.5) Ber. C 60.95 H 5.47 Gef. C 60.81 H 5.46

9,10-Dihydro-11-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-1-methoxy-8-methyl-5,12-naphthacendion (9a): Eine Lösung von 251 mg (0.50 mmol) **6a** wurde in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 197 mg (0.75 mmol) Triphenylphosphan 2 h unter Rückfluß gekocht. Es bildete sich ein gelber Niederschlag des Phosphoniumsalzes **7a**. Man gab 0.7 g (5.00 mmol) Kaliumcarbonat und 20 mg [18]Krone-6 hinzu und kochte 4 h unter Rückfluß (N₂, DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung auf eiskalte verdünnte Salzsäure gegossen, mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Filtrieren über eine kurze Kieselgel-Säule (2 × 10 cm) wurden durch Eluieren mit Dichlormethan zunächst unpolare Begleitstoffe (Triphenylphosphan und Triphenylphosphanoxid) entfernt. Eluieren mit Dichlor-

methan/5% Ether lieferte 151 mg (75%) **9a**; Schmp. 201 °C (Ether). – IR: 1750 (Ester), 1677 (Chinon), 1642 (C=C), 1584 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 217 (4.49), 261 (4.46), 282 (4.39), 385 nm (3.88). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 1.49 [s; 9H, C(CH₃)₃], 1.95 (s; 3H, CH₃), 2.13–2.49 (m; 2H, 9-H), 2.53–3.00 (m; 2H, 10-H), 3.95 (s; 3H, OCH₃), 6.33 (mc; 1H, 7-H), 7.27 (dd; 1H, 2-H), 7.58 (t; 1H, 3-H), 7.68 (s; 1H, 6-H), 7.82 (dd; 1H, 4-H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (404.5) Ber. C 74.24 H 5.98 Gef. C 73.97 H 6.06

9,10-Dihydro-8-methyl-1,11-bis(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-5,12-naphthacendion (9b): Wie unter **9a** beschrieben wurden 2.29 g (4.00 mmol) **6b** zu 1.37 g (72%) **9b** umgesetzt. Schmp. 196 °C (Ether). – IR: 1750 (Ester), 1671 (Chinon), 1641 (C=C), 1589 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 211 (4.46), 262 (4.43), 293 (4.41), 335 (3.80), 380 nm (3.60). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): δ = 1.48 und 1.52 [je s; je 9H, 2 C(CH₃)₃], 2.00 (s; 3H, CH₃), 2.33 (t, J = 8.3 Hz; 2H, 9-H), 2.66 (q, 1H, 10-H_a), 2.92 (q; 1H, 10-H_c), 6.38 (mc; 1H, 7-H), 7.30 (dd, $J_{2,3}$ = 8.0, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.70 (t; 1H, 3-H), 7.78 (s; 1H, 6-H), 8.20 (dd, $J_{2,4}$ = 1.2, $J_{3,4}$ = 7.8 Hz; 1H, 4-H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (474.6) Ber. C 73.40 H 6.37 Gef. C 73.09 H 6.33

9,10-Dihydro-1,11-dihydroxy-8-methyl-5,12-naphthacendion (9c): Eine Lösung von 1.42 g (3.00 mmol) **9b** in 70 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise innerhalb von einer Stunde mit 20 ml 1 N NaOH versetzt und noch 2 h gerührt (DC-Kontrolle). Man säuerte mit 100 ml 0.5 N HCl an und saugte den Niederschlag nach 3 h bei 0 °C ab. Ausb. 0.90 g (98%); Schmp. 177 °C (Zers.). – IR: 1668 (Chinon), 1649 (C=C), 1619 (Chinon, cheliert), 1591 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 207 (4.74), 227 (4.83), 257 (4.67), 437 nm (4.25). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): δ = 2.01 (s; 3H, CH₃), 2.38 (t, J = 8.4 Hz; 2H, 9-H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz; 2H, 10-H), 6.34 (mc; 1H, 7-H), 7.30 (dd, $J_{2,3}$ = 8.0, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.49 (s; 1H, 6-H), 7.66 (t; 1H, 3-H), 7.82 (dd, $J_{2,4}$ = 1.2, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1H, 4-H), 12.13 (s; 1H, 1-OH), 12.38 (s; 1H, 11-OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (306.3) Ber. C 74.50 H 4.61 Gef. C 74.68 H 4.43

7,8,9,10-Tetrahydro-8,11-dihydroxy-1-methoxy-8-methyl-5,12-naphthacendion (10): Analog einer in Lit.¹⁰⁾ angegebenen Vorschrift wurden 50 mg (0.10 mmol) **6a** mit aktiviertem Magnesium zu 14 mg (42%) **10** cyclisiert. Schmp. 202 °C. – IR: 1667 (Chinon), 1622 (Chinon, cheliert), 1582 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.40 (s; 3H, CH₃), 1.81 (mc; 1H, 9-H_a), 1.97 (mc; 1H, 9-H_c), 2.93 (m; 4H, 2 CH₂), 4.08 (s; 3H, OCH₃), 7.35 (dd, $J_{2,4}$ = 1.1, $J_{2,3}$ = 8.4 Hz; 1H, 2-H), 7.50 (s; 1H, 6-H), 7.74 (t; 1H, 3-H), 7.96 (dd, $J_{2,4}$ = 1.1, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1H, 4-H), 13.41 (s; 1H, 11-OH).

1,1-Bis(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-7,8,9,10-tetrahydro-7,8-epoxy-5,12-naphthacendion (11a): Eine Lösung von 47 mg (0.10 mmol) **9b** und 42 mg 3-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Dichlormethan wurde 2 h gerührt, dann zweimal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Aus Ether kristallisierten 35 mg (72%) Epoxid **11a** mit Schmp. 193 °C. – IR: 1750 (Ester), 1676 (Chinon), 1591 (Aromat), 1290 und 826 cm^{-1} (Epoxid). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 1.45 [s; 9H, C(CH₃)₃], 1.47 [s; 9H, C(CH₃)₃], 1.57 (s; 3H, CH₃), 1.89 (mc; 1H, 9-H), 2.20 (mc; 1H, 9-H), 2.56 (mc; 1H, 10-H), 2.76 (mc; 1H, 10-H), 7.31 (dd; 1H, 2-H), 7.71 (t; 1H, 3-H), 8.20 (dd; 1H, 4-H), 8.23 (s; 1H, 6-H).

7,8,9,10-Tetrahydro-1,11-dihydroxy-8-methyl-7,8-epoxy-5,12-naphthacendion (11b): Eine Lösung von 25 mg (0.05 mmol) **11a** in 10 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2 ml 0.5 N NaOH versetzt und 5 h gerührt. Die Mischung wurde mit verd. Essigsäure neutralisiert, mit 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Aus wenig Ether kristallisierten 13 mg (80%) **11b** mit Schmp. 205 °C. – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 208 (4.58), 230 (4.64), 259 (4.46), 292 (4.01), 434 nm (4.10). – IR: 1671 (Chinon), 1630 (Chinon, cheliert), 1589 (Aromat), 1290 und 835 cm^{-1} (Epoxid). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): δ = 1.56 (s; 3H, CH₃), 1.81 (ddd, J_{gem} = 14.2,

$J_{9a,10a} = 12.6$, $J_{9a,10e} = 5.8$ Hz; 9a-H), 2.37 (dd, $J_{gem} = 14.2$, $J_{9e,10a} = 6.8$ Hz; 1H, 9-H_e), 2.51 (ddd, $J_{gem} = 16.6$, $J_{9a,10a} = 12.6$, $J_{9e,10a} = 6.8$ Hz; 1H, 10-H_a), 3.12 (dd, $J_{gem} = 16.6$, $J_{9a,10e} = 5.8$ Hz; 1H, 10-H_e), 3.77 (s; 1H, 7-H), 7.33 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1H, 2-H), 7.71 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1H, 3-H), 7.86 (dd, $J_{2,4} = 1.2$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1H, 4-H), 7.89 (s; 1H, 6-H), 12.09 (s; 1H, 1-OH), 12.37 (s; 1H, 11-OH).

r-7-Acetoxy-7,8,9,10-tetrahydro-1,7,8,11-tetrahydroxy-c-8-methyl-5,12-naphthacendion (**12a**): Eine Lösung von 19 mg (0.06 mmol) **11b** und 500 mg Natriumacetat in 5 ml Eisessig wurde 3 h bei 80 °C gerührt (DC-Kontrolle). Man goß auf 50 ml Eis/Wasser, extrahierte zweimal mit je 20 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase zweimal mit 50 ml Wasser und anschließend mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Aus wenig Ether kristallisierten 17 mg (78%) **12a** mit Schmp. 250 °C. – IR: 1742 (Ester), 1665 (Chinon), 1621 (Chinon, cheliert), 1568 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 207 (4.19), 228 (4.52), 258 (4.38), 289 (3.92), 432 nm (4.04).

C₂₁H₁₈O₇ (382.3) Ber. C 65.97 H 4.75 Gef. C 65.74 H 4.67

7,8,9,10-Tetrahydro-1,7,8,11-tetrahydroxy-c-8-methyl-5,12-naphthacendion (**12b**): Eine Lösung von 10 mg **12a** in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1 ml 1 N NaOH versetzt und 2 h unter Stickstoff gerührt. Nach dem Ansäuern mit 1 N HCl wurde die Lösung mit 20 ml Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Ether kristallisiert. Ausb. 8 mg (90%); Schmp. 234 °C. – IR: 3420 (OH), 1662 (Chinon), 1620 (Chinon, cheliert), 1595 cm⁻¹ (Aromat). – ¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 1.54$ (s; 3H, CH₃), 2.01 (mc; 1H, 9-H_a), 2.11 (mc; 1H, 9-H_e), 2.55 (mc; 1H, 10-H_a), 2.86 (mc; 1H, 10-H_e), 3.05 (s; 1H, OH), 4.65 (s; 1H, 7-H), 7.33 (dd; 1H, 2-H), 7.73 (t; 1H, 3-H), 7.88 (dd; 1H, 4-H), 8.09 (s; 1H, 6-H), 12.15 (s; 1H, 1-OH), 12.50 (s; 11-OH).

cis-Hydroxylierung des Olefins 9c mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat: Eine Lösung von 306 mg (1.00 mmol) **9c** in 30 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1 ml einer 1proz. wäßrigen Osmiumtetroxid-Lösung und einer Lösung von 500 mg Natriumchlorat in 3 ml Wasser versetzt und 12 h gerührt. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 ml Dichlormethan versetzt; es kristallisierten 86 mg (25%) des schwerlöslichen *cis*-Diols **13a**. Die Mutterlauge wurde an 10 g Kieselgel 60 chromatographiert. Mit Dichlormethan eluierte man 19 mg (6%) **14**; mit Dichlormethan/1% Methanol 161 mg (48%) Ketol **16** und mit Dichlormethan/4% Methanol weitere 25 mg (7%) **13a**.

7,8,9,10-Tetrahydro-1,7,8,11-tetrahydroxy-t-8-methyl-5,12-naphthacendion (**13a**): Schmp. 232 °C. – IR: 1655 (Chinon), 1616 (Chinon, cheliert), 1580 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 207 (4.26), 228 (4.46), 259 (4.38), 288 (3.92), 432 nm (4.04). – MS (232 °C): $m/e = 341$ (13%, M⁺ + 1), 340 (52, M⁺), 322 (86, M⁺ – H₂O), 306 (100), 304 (39, M⁺ – 2 H₂O), 291 (54), 280 (42), 279 (73).

C₁₉H₁₆O₆ Ber. 340.09468 Gef. 340.09469 (MS)

Acetonid 13b: Eine Lösung von 10 mg *cis*-Diol **13a** in 10 ml trockenem Aceton wurden mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 10 h stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. verdampft, der Rückstand in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Dichlormethan). Ausb. 8 mg (72%), Schmp. 163 °C (Ether). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 227 (4.57), 258 (4.41), 286 (3.96), 429 nm (4.07). – ¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 1.28$ (s; 3H, CH₃), 1.44 (s; 3H, CH₃), 1.52 (s; 3H, CH₃), 1.77 (ddd, $J_{gem} = 13.0$, $J_{3e,4e} = 7.4$, $J_{3e,4a} = 5.0$ Hz; 1H, 3-H_e), 2.07 (ddd, $J_{gem} = 13.0$, $J_{3a,4a} = 8.3$, $J_{3a,4e} = 5.0$ Hz; 1H, 3-H_a), 2.76 (ddd, $J_{gem} = 23.0$, $J_{3a,4a} = 8.3$, $J_{3e,4a} = 7.4$ Hz; 1H, 4-H_a), 2.97 (ddd, $J_{gem} = 23.0$, $J_{3a,4e} = 5.0$, $J_{3e,4e} = 7.4$ Hz; 1H, 4-H_e), 4.80 (s; 1H, 7-H), 7.33 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{2,4} =$

1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.72 (t; 1H, 3-H), 7.88 (dd, $J_{2,4} = 1.2$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1H, 4-H), 7.96 (s; 1H, 6-H), 12.56 (s; 1H, 11-OH).

1,11-Dihydroxy-8-methyl-5,12-naphthacendion (14): Schmp. 241 °C. – IR: 1670 (Chinon), 1615 (Chinon, cheliert), 1590 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 209 (4.27), 241 (4.58), 259 (4.66), 279 (4.24), 290 (4.24), 451 nm (4.18). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): $\delta = 2.59$ (s; 3H, CH_3), 7.30 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{2,4} = 0.8$ Hz; 1H, 2-H), 7.53 (dd, $J_{7,9} = 1.3$, $J_{9,10} = 8.6$ Hz; 1H, 9-H), 7.68 (t; 1H, 3-H), 7.76 (d, $J_{7,9} = 1.3$ Hz; 1H, 7-H), 7.89 (dd, $J_{2,4} = 0.8$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1H, 4-H), 8.10 (s; 1H, 6-H), 8.40 (d, $J_{9,10} = 8.6$ Hz; 1H, 10-H), 12.36 (s; 1H, 1-OH), 13.80 (s; 1H, 11-OH). – MS (200 °C): $m/e = 305$ (30%, $\text{M}^+ + 1$), 304 (100, M^+), 276 (4), 252 (4), 247 (5), 219 (4), 202 (5), 189 (7), 152 (9).

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (304.3) Ber. C 74.99 H 3.98 Gef. C 74.78 H 3.93

rac-3,4-Dihydro-2,5,7-trihydroxy-2-methyl-1,6,11(2H)-naphthacentrion (16): Schmp. 231 °C. – IR: 3460 (OH), 1697 (C=O), 1670 (Chinon), 1620 (Chinon, cheliert), 1596 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 211 (4.31), 240 (4.42), 261 (4.37), 433 nm (4.06). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 1.44$ (s; 3H, CH_3), 2.25 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13.5$, $J_{3a,4e} = 5.7$, $J_{3a,4a} = 12.0$ Hz; 1H, 3- H_a), 2.41 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13.5$, $J_{3e,4a} = 5.5$, $J_{3e,4e} = 2.3$ Hz; 1H, 3- H_e), 2.93 (ddd, $J_{\text{gem}} = 19.5$, $J_{3a,4a} = 12.0$, $J_{3e,4a} = 5.5$ Hz; 1H, 4- H_a), 3.36 (ddd, $J_{\text{gem}} = 19.5$, $J_{3e,4e} = 2.3$, $J_{3a,4e} = 5.5$ Hz; 1H, 4- H_e), 3.74 (s; 1H, OH), 7.37 (dd, $J_{8,9} = 8.3$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 7.77 (t; 1H, 9-H), 7.92 (dd, $J_{8,10} = 1.2$, $J_{9,10} = 7.6$ Hz; 1H, 10-H), 8.47 (s; 1H, 12-H), 12.00 (s; 1H, 7-OH), 12.58 (s; 1H, 5-OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.17 Gef. C 67.15 H 4.12

3-Formyl-1,8-dihydroxy-2-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon (15): Wie oben beschrieben wurden 306 mg **9c** mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat umgesetzt, und das Produktgemisch wurde 3 h mit 500 mg Pyridiniumchlorochromat in 40 ml Dichlormethan gerührt. Die Lösung wurde filtriert und an 10 g Kieselgel 60 chromatographiert. Man isolierte mit zunehmender Polarität (Elutionsmittel Dichlormethan): 23 mg **14** (8%), 73 mg **15** mit Schmp. 200 °C (22%) und 166 mg (49%) **16**. Bei Zusatz von 2 g Natriumhydrogencarbonat zum Oxidationsansatz wurden 20 mg (7%) **14** und 247 mg (73%) Ketol **16** gewonnen. – IR: 1707 (Keton), 1699 (Aldehyd), 1670 (Chinon), 1624 (Chinon, cheliert), 1594 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 228 (4.57), 257 (4.37), 289 (3.99), 433 nm (4.08). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): $\delta = 2.08$ (s; 3H, COCH_3), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz; 2H, CH_2), 3.45 (t, $J = 7.4$ Hz; 2H, CH_2), 7.36 (dd, $J_{6,7} = 8.4$, $J_{5,7} = 1.2$ Hz; 1H, 7-H), 7.73 (t, 1H, 6-H), 7.88 (dd, $J_{5,6} = 7.6$, $J_{5,7} = 1.2$ Hz; 1H, 5-H), 8.27 (s; 1H, 4-H), 10.46 (s; 1H, CHO), 11.95 (s; 1H, 8-OH), 12.59 (s; 1H, 1-OH). – MS (200 °C): $m/e = 338$ (19%, M^+), 320 (63), 310 (7, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 295 (41, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 292 (39), 278 (100), 267 (26, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$), 253 (19), 221 (12), 189 (10), 175 (8), 165 (24).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.17 Gef. C 67.14 H 3.99

Hydroxylierung der Bromide **17a/17b** zu **18** und **19**

*3,4-Dihydro-*r*-2,*c*-4,5,7-tetrahydroxy-*t*-2-methyl-1,6,11(2H)-naphthacentrion (18)*: Eine Lösung von 101 mg (0.30 mmol) Ketol **16** in 100 ml trockenem Tetrachlormethan wurde mit 80 mg (0.5 mmol) Brom versetzt und bei 40 °C unter starkem Rühren mit einer 300-Watt-Lampe bestrahlt. Nach vollständiger Umsetzung des Ausgangsmaterials (etwa 20 min, DC-Kontrolle) wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 10 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und die Lösung unter starkem Rühren langsam in 30 ml 0.1 N NaOH eingegossen. Die Lösung wurde mit 0.5 N HCl angesäuert, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert und das Gemisch schichtchromatographisch getrennt (2 Platten, Dichlormethan/2% Methanol; fünffache Entwicklung). Aus der unpolareren Zone wurden 65 mg (61%) 2,4-*cis*-Diol **18** (Schmp. 239 °C, Zers.) und aus der polareren Zone 6 mg (6%) 2,4-*trans*-Diol **19** (siehe unten) isoliert. – IR: 1704

(C=O), 1673 (Chinon), 1620 (Chinon, cheliert), 1590 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4.35), 239 (4.78), 261 (4.33), 436 nm (4.05). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 1.46 (s; 3H, CH_3), 2.43 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{3,4} = 4.8$ Hz; 1H, 3-H), 2.51 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{3,4} = 4.8$ Hz; 1H, 3-H), 5.37 (t, $J = 4.8$ Hz; 1H, 4-H), 7.37 (dd, $J_{8,9} = 8.4$, $J_{8,10} = 1.1$ Hz; 1H, 8-H), 7.78 (t; 1H, 9-H), 7.89 (dd, $J_{8,10} = 1.1$, $J_{9,10} = 7.6$ Hz; 1H, 10-H), 8.46 (s, 1H, 12-H). – MS (200°C): m/e = 354 (3%, M^+), 336 (58, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 321 (32), 320 (100), 308 (81), 296 (12), 295 (35), 294 (76).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7$ Ber. 354.07394 Gef. 354.07395 (MS)

Direkte basenkatalysierte Hydroxylierung von 16 zu 18: Eine eisgekühlte Lösung von 101 mg (0.30 mmol) Ketol **16** in 15 ml Pyridin wurde unter Rühren an der Luft mit 2 ml einer 10proz. Lösung von Triton B (Hydroxid-Form) in Pyridin versetzt. Nach vollständiger Umsetzung des Ausgangsmaterials (etwa 20 min, DC-Kontrolle) wurde mit eiskalter 1 N HCl angesäuert, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit 1 N HCl gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Natriumsulfat wurde auf etwa 5 ml i. Vak. eingengt. Es kristallisierten 62 mg des *cis*-Diols **18**. Die schichtchromatographische Trennung der Mutterlauge lieferte zusätzlich 6 mg **18** (Gesamtausb. 67%) und 3 mg (3%) **19**.

3,4-Dihydro-*r*-2,4,5,7-tetrahydroxy-*t*-2-methyl-1,6,11(2H)-naphthacentrion (19): Wie unter **18** beschrieben wurden 75 mg (0.22 mmol) Ketol **16** bromiert, und das Tetrachlormethan wurde i. Vak. verdampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und unter Rühren mit 257 mg (1.00 mmol) Silber-trifluormethansulfonat versetzt. Man goß nach 10 min auf 100 ml destilliertes Wasser und extrahierte die Mischung dreimal mit je 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden 10 min mit 1 N NaOH gerührt, mit 1 N HCl angesäuert, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde wie oben beschrieben schichtchromatographisch aufgetrennt. Man isolierte mit zunehmender Polarität: 20 mg Olefin **20** (27%, siehe unten), 15 mg (19%) 2,4-*cis*-Diol **18** und 29 mg (37%) 2,4-*trans*-Diol **19** mit Schmp. 246°C (Zers.). Wurde die Lösung der Bromide **17a/17b** in Dimethylsulfoxid mit 0.5 ml Trifluoressigsäure und 200 mg Silber-trifluoroacetat versetzt, so isolierte man ausgehend von 101 mg **16** 34 mg (32%) **18** und 39 mg (37%) **19**. – IR: 1703 (C=O), 1667 (Chinon), 1621 (Chinon, cheliert), 1591 cm^{-1} (Aromat). – UV: siehe **18**. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.61 (s; 3H, CH_3) 2.50 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{3a,4} = 5.7$, 1H, 3- H_a), 2.59 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{3e,4} = 2.3$ Hz; 1H, 3- H_e), 3.21 (d, $J = 3.0$ Hz; 4-OH), 3.52 (s; 1H, 2-OH), 5.46 (q; 1H, 4-H), 7.39 (dd, $J_{8,9} = 8.3$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 7.79 (t, 1H, 9-H), 7.93 (dd, $J_{8,10} = 1.2$, $J_{9,10} = 7.6$ Hz; 1H, 10-H), 11.88 (s; 1H, 7-OH), 12.78 (s; 1H, 5-OH). – MS (200°C): m/e = 354 (3%, M^+), 336 (38, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 321 (19), 320 (55), 296 (32, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), 295 (39), 294 (100), 293 (48), 265 (52), 240 (61).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7$ Ber. 354.07394 Gef. 354.07395 (MS)

***rac*-2,5,7-Trihydroxy-2-methyl-1,6,11(2H)-naphthacentrion (20):** Wie oben beschrieben wurden 101 mg Ketol bromiert, und die Lösung der Bromide **17a/17b** in Dimethylsulfoxid wurde bei 60°C mit 257 mg Silber-trifluormethansulfonat versetzt, aufgearbeitet und chromatographiert. Neben 3 mg (3%) **18** und 4 mg (4%) **19** wurden 60 mg (60%) des unpolaren Olefins **20** mit Schmp. 219°C isoliert. Eine analoge Umsetzung unter Verwendung von Silberfluorid bei 20°C lieferte 64 mg (64%) Olefin **20**. – IR: 1684 (C=O), 1673 (Chinon), 1618 (Chinon, cheliert), 1567 cm^{-1} (Aromat). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 207 (4.17), 232 (4.21), 246 (4.17), 269 (4.23), 289 Schulter, 442 nm (4.02). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.63 (s; 3H, CH_3), 3.79 (s; 1H, 2-OH), 6.42 (d, $J_{3,4} = 10.2$ Hz; 1H, 3-H), 7.30 (dd, $J_{8,9} = 8.3$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 7.77 (t; 1H, 9-H), 7.92 (dd, $J_{9,10} = 7.6$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 10-H), 8.11 (d, $J_{3,4} = 10.2$ Hz; 1H, 4-H), 8.30 (s; 1H, 12-H), 12.51 (s; 1H, 7-OH), 12.82 (s; 1H, 5-OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (336.3) Ber. C 67.87 H 3.60 Gef. C 67.50 H 3.58

- ¹⁾ XX. Mitteilung: *K. Krohn* und *B. Behnke*, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 395.
- ²⁾ *W. Keller-Schierlein*, *J. Sauerbier*, *U. Vogler* und *H. Zähler*, *Helv. Chim. Acta* **53**, 779 (1970).
- ³⁾ *W. Keller-Schierlein* und *A. Müller*, *Experientia* **26**, 929 (1970).
- ⁴⁾ *G. M. Sheldrick* und *A. Zeeck*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ⁵⁾ *H. Brockmann*, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **21**, 121 (1963).
- ⁶⁾ *F. Arcamone*, *G. Franceschi*, *R. Mondelli*, *P. Orezzi* und *S. Penco*, *Gazz. Chim. Ital.* **100**, 949 (1970).
- ⁷⁾ *R. C. Kelly*, *I. Schletter*, *J. M. Koert*, *F. A. MacKellar* und *P. F. Wiley*, *J. Org. Chem.* **42**, 3591 (1977).
- ⁸⁾ Die Bezifferung richtet sich nach den IUPAC-Regeln und nicht mehr nach der speziellen Anthracyclinon-Nomenklatur nach Lit.⁵⁾
- ⁹⁾ *A. Ogilvie* und *W. Kersten* in *Antibiotics (F. E. Hahn, Ed.)*, Bd. V/1, S. 250, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1979.
- ¹⁰⁾ *K. Krohn*, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2285.
- ¹¹⁾ *A. S. Kende* und *Y. Tsay*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 140.
- ¹²⁾ *K. Krohn* und *A. Rösner*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹³⁾ *R. M. Boden*, *Synthesis* **1975**, 784.
- ¹⁴⁾ *K. Krohn* und *B. Behnke*, *Chem. Ber.* **113**, 2994 (1980).
- ¹⁵⁾ *K. Krohn*, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3219.
- ¹⁶⁾ *K. Krohn* und *M. Radeloff*, *Chem. Ber.* **111**, 3823 (1978).

[71/82]